

МИКОЗОСКРИН: ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ДРОЖЖЕВЫМИ ГРИБАМИ



МИКОЗОСКРИН: ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ДРОЖЖЕВЫМИ ГРИБАМИ

Набор реагентов для выявления и типирования возбудителей грибковых инфекций родов *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces* и *Debaryomyces* методом ПЦР в режиме реального времени («МикозоСкрин»)

К настоящему времени классифицированы более 1500 различных видов дрожжевых грибов. Считается, что они появились на Земле миллионы лет назад. Дрожжи — одноклеточные организмы, принадлежащие к царству грибов, типу «аскомицеты», подтипу «сахаромицеты». Некоторые из них производят гифы, похожие на корни деревьев, что придает им характеристики многоклеточных организмов.

Основной источник пищи для дрожжевых грибов — это углеводы глюкоза и фруктоза, реже — мальтоза и сахароза. Хотя большинству дрожжей для роста требуется кислород, некоторые виды короткое время могут расти и при его ограниченном количестве.

Большинство видов дрожжей, которые встречаются у человека, являются для него условно-патогенными, однако в случаях ослабленного иммунитета, применения цитостатиков, кортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия все виды могут стать патогенными для человека-хозяина. Инфекции, вызванные дрожжевыми грибами, являются четвертой по значимости причиной госпитальных инфекций и не менее опасны, чем бактериальный сепсис.

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ, ИМЕЮЩИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/>)

Самыми частыми возбудителями грибковых инфекций у человека являются дрожжевые грибы *Candida*.

На основании данных о структуре генома, полученных с использованием новых молекулярно-генетических методов, классификация дрожжевых грибов в последние годы активно пересматривается. В результате некоторые виды, ранее относившиеся к роду *Candida*, поменяли свою принадлежность и в настоящее время относятся к другим родам (таблица 1). Соответственно, были изменены и названия этих видов (устаревшие названия приведены в скобках), которые уже не называются *Candida*. Таким образом, в настоящее время «дрожжеподобные грибы рода *Candida*» представляют собой собирательное название дрожжевых грибов, относящихся к разным родам и не всегда являющихся *Candida*.

Таблица 1. Классификация дрожжевых грибов, имеющих клиническое значение

| Класс | Семейство | Род | Вид |
|------------------------|---|--|---|
| <i>Saccharomycetes</i> | <i>Debaryomycetaceae</i> | <i>Candida/Lodderomyces clade; Candida</i> | <i>Candida albicans</i> |
| | | | <i>Candida tropicalis</i> |
| | | | <i>Candida dubliniensis</i> |
| | | | <i>Candida parapsilosis</i> |
| | | <i>Debaryomyces</i> | <i>Debaryomyces hansenii (Candida famata)</i> |
| <i>Meyerozyma</i> | <i>Meyerozyma guilliermondii (Candida guilliermondii)</i> | | |

| Класс | Семейство | Род | Вид |
|---------------------------------|---------------------------|---|---|
| | <i>Saccharomycetaceae</i> | <i>Saccharomyces</i> | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> |
| | | <i>Nakaseomyces; Nakaseomyces/Candida clade</i> | <i>Candida glabrata</i> |
| | | <i>Kluyveromyces</i> | <i>Kluyveromyces marxianus (Candida kefir)</i> |
| | | <i>Pichiaceae; Pichia</i> | <i>Pichia kudriavzevii (Candida krusei)</i> |
| | <i>Metschnikowiaceae</i> | <i>Clavispora</i> | <i>Clavispora lusitaniae (Candida lusitaniae)</i> |
| <i>Clavispora/Candida clade</i> | | <i>Candida auris</i> | |
| <i>Malasseziomycetes</i> | <i>Malasseziaceae</i> | <i>Malassezia</i> | <i>Malassezia furfur</i> |

ГРИБЫ *CANDIDA*

Грибы *Candida* являются условно-патогенными микроорганизмами: у 70 % здоровых людей в незначительном количестве их можно обнаружить в полости рта и носа, на слизистой оболочке кишечника, влагалища, кожных покровах, но в норме они отсутствуют во внутренних средах организма [2, 34, 50].

Клиническое значение имеют около 20 видов *Candida*, в первую очередь: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefir*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. famata*.

МКБ-10 включает следующие заболевания, связанные с грибами *Candida*:

- В37.0 Кандидозный стоматит;
- Молочница;
- В37.1 Легочный кандидоз;
- В37.2 Кандидоз кожи и ногтей;
- Кандидозная онихия и паронихия;
- В37.3 Кандидоз вульвы и вагины;
- Кандидозный вульвовагинит;
- Монилиальный вульвовагинит;
- Вагинальная молочница;
- В37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций;
- Кандидозный баланит и уретрит;
- В37.5 Кандидозный менингит;
- В37.6 Кандидозный эндокардит;
- В37.7 Кандидозный сепсис;
- В37.8 Кандидоз других локализаций;
- Кандидозный хейлит и энтерит;
- В37.9 Кандидоз неуточненный;
- Молочница БДУ.

Кандидоз может быть поверхностным и инвазивным

Клинические проявления поверхностного кандидоза зависят от локализации очага грибковой инфекции. Поражение кожи протекает в виде дерматита, который наиболее характерен для новорожденных. Высыпания на коже могут иметь характер распространенной макулопапулезной сыпи красного цвета с фестончатыми краями, с последующим формированием эрозий. Сыпь может располагаться на любых участках тела.

При кандидозных инфекциях полости рта, горла и пищевода поражения слизистых оболочек часто проявляются в виде обильных белесоватых творожистых наложений или выделений, сопровождающихся покраснением или болезненностью, потерей вкуса, болью во время еды или глотания, растрескиванием и покраснением в уголках рта [2, 7]. Кандидоз во рту и глотке также называют молочницей или ротоглоточным кандидозом.

Кандидозный эзофагит — одна из самых распространенных инфекций у людей, болеющих ВИЧ/СПИДом [20].

Кандидозное поражение во рту, горле или пищеводе редко встречается у здоровых взрослых. Повышенный риск заболеть ротоглоточным кандидозом и кандидозом пищевода имеют младенцы, особенно в возрасте до 1 месяца, а также взрослые с хотя бы одним из следующих факторов [25, 38, 41, 45, 48]:

- зубные протезы,
- диабет,
- рак,
- ВИЧ/СПИД,
- прием антибиотиков или кортикостероидов, в том числе ингаляционных,
- прием лекарств, вызывающих сухость во рту, или заболевания, вызывающие сухость во рту,
- курение.

Кандидоз влагалища обычно называют вагинальной дрожжевой инфекцией, которая может протекать в виде вагинального кандидоза, кандидозного вульвовагинита/вагинита. Симптомы вагинального кандидоза включают: вагинальный зуд или болезненность, боль во время полового акта, боль или дискомфорт при мочеиспускании, аномальные выделения из влагалища [30, 57].

Хотя чаще всего вагинальный кандидоз протекает в легкой форме, у некоторых женщин могут развиться тяжелые инфекции, сопровождающиеся покраснением, отеком и трещинами на стенке влагалища.

Влагалищный кандидоз является распространенным заболеванием. К факторам риска развития относятся беременность, использование гормональных контрацептивов, диабет, ослабленная иммунная система (например, из-за ВИЧ-инфекции или лекарств, ослабляющих иммунную систему, таких как стероиды и химиотерапия), прием антибиотиков.

В отличие от кандидозных инфекций во рту и горле или вагинальных дрожжевых инфекций, инвазивный кандидоз — это серьезная инфекция, которая может поражать кровь, сердце, мозг, глаза, кости и другие части тела. Кандидемия, инфекция кровотока, вызываемая *Candida*, является наиболее распространенной формой инвазивного кандидоза [37] и одной из наиболее частых причин инфекций кровотока у госпитализированных пациентов [42, 66], часто приводит к длительному пребыванию в больнице и летальному исходу.

Клиническая картина инвазивного кандидоза неспецифична и имеет все признаки воспалительного процесса. Наблюдаются как локальные, так и общие симптомы инфекции. О развитии инвазивного кандидоза может свидетельствовать нарастание признаков инфекционного токсикоза, вплоть до появления полиорганной недостаточности.

Диссеминированный кандидоз (грибковый сепсис) протекает либо только в виде кандидемии, либо в сочетании кандидемии с поражением внутренних органов. Кандидемия часто становится промежуточным этапом в процессе диссеминации грибов. При длительном течении (> 5 дней) возможно развитие грибкового поражения печени и селезенки, а также развитие кандидозного остеомиелита или остеоартрита. У новорожденных отмечены случаи перфорации кишечника с развитием кандидозного перитонита [2, 7].

К факторам риска развития инвазивных кандидозов (ИК) относят следующие [2, 7]:

- ❖ наличие поверхностного (неинвазивного) кандидоза;
- ❖ недоношенность (малая масса тела при рождении — < 1000 г и малый гестационный возраст — < 27 нед.);
- ❖ наличие центрального венозного катетера (ЦВК);
- ❖ интубация трахеи;
- ❖ наличие других инвазивных устройств (дренажей, катетеров);
- ❖ терапия антимикробными препаратами широкого спектра действия, особенно цефалоспорины III поколения и карбапенемами;
- ❖ проведение полного парентерального питания (ППП);
- ❖ оперативные вмешательства на органах брюшной полости, перитонеальный диализ;
- ❖ перфорация ЖКТ;
- ❖ панкреатит;
- ❖ некротизирующий энтероколит (НЭК);
- ❖ использование в терапии антацидов и H₂-блокаторов.

Большинство кандидозных инфекций, в том числе крови, вызваны *Candida albicans*, которая обладает низким уровнем лекарственной устойчивости. Однако другие виды *Candida*, включая *Candida glabrata*, часто являются резистентными к терапии и поэтому могут быть более опасными (рис. 1).

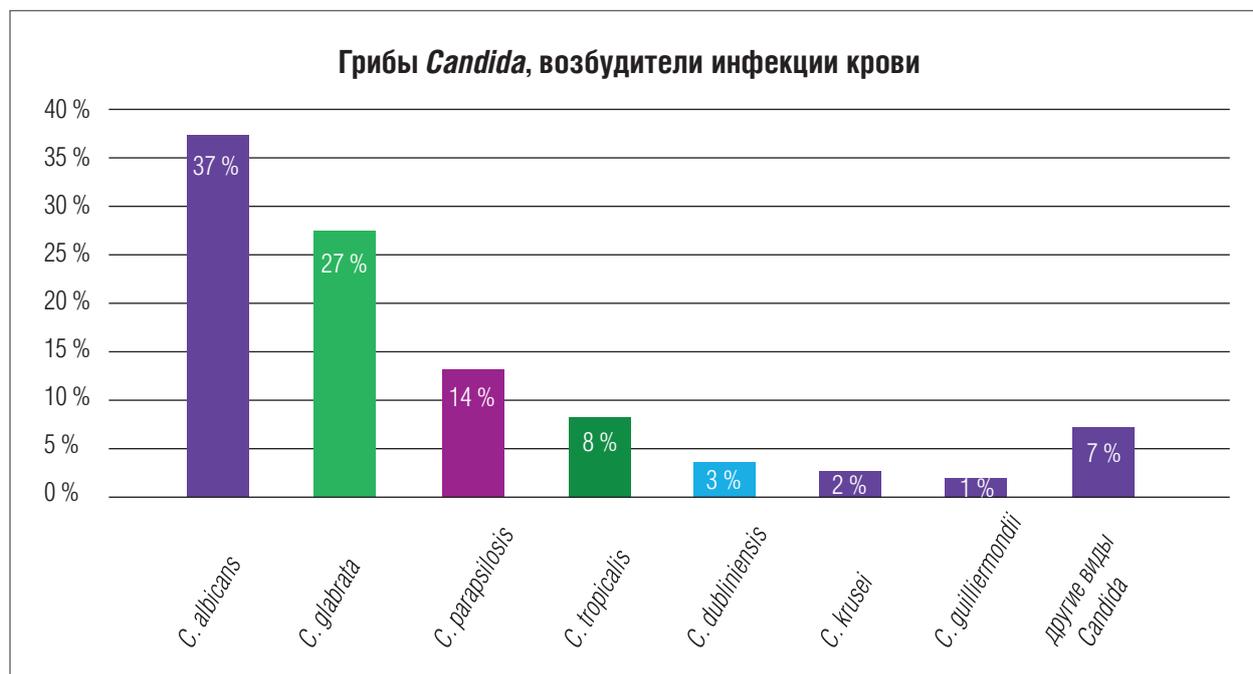


Рис. 1. Грибы *Candida*, возбудители инфекции крови (с сайта www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html)

В последние годы в этиологии кандидозов все большую роль стали играть виды *non-albicans*. Этому способствует нерациональное и необоснованное использование азоловых антимикотиков с профилактической и терапевтической целью (табл. 2) [35].

Таблица 2. Виды грибов *Candida non-albicans* и ассоциированные с ними патологические состояния

| Вид | Ассоциация с патологическим состоянием |
|----------------------|--|
| <i>C. glabrata</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Обладают высокой активностью в формировании биопленки. • Возбудитель вульвовагинального кандидоза, особенно у пациентов с сахарным диабетом; пациентов, принимающих поддерживающие дозы азолов; на фоне регулярного спринцевания. • Наиболее частый возбудитель инфекций мочевыделительной системы, эндокардита и менингита среди прочих грибов рода <i>Candida</i>. • Преобладающий вид <i>Candida non-albicans</i>, выделенный от пациентов с кандидемией. Факторы риска, приводящие к развитию кандидемии, аналогичны таковым у других видов, но смертность от инфекции, ассоциированной <i>C. glabrata</i>, выше, чем при выявлении иных видов <i>Candida</i>. Преимущественно является возбудителем кандидемии у пациентов абдоминальной хирургии (риск выше у пациентов старше 60 лет) и ВИЧ-инфицированных [22, 35, 58]. |
| <i>C. tropicalis</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Обладают высокой активностью в формировании биопленки. • Возбудитель катетер-ассоциированной кандидемии и кандидозного остеомиелита. • Ассоциирована с развитием хронического кандидоза слизистой оболочки ротовой полости и ЖКТ с некротическими изменениями (наиболее высокий риск у иммунокомпрометированных лиц, особенно онкогематологических больных). • Может быть причиной кандидемии у новорожденных, находящихся в ОРИТ. • Возбудитель инвазивного кандидоза у пациентов с нейтропенией (острый лейкоз, трансплантация костного мозга) [29, 36]. |

| Вид | Ассоциация с патологическим состоянием |
|--------------------------|---|
| <i>C. krusei</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ассоциирована с кандидемией с высоким уровнем летальности у хирургических больных и пациентов с нейтропенией. • Возбудитель мультирезистентных инвазивных кандидозов [14, 27, 31]. |
| <i>C. dubliniensis</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Возбудитель орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных и пациентов с муковисцидозом (особенно на фоне приема стероидных препаратов, муковисцидоз-ассоциированного сахарного диабета и продолжительной антибактериальной терапии). • Может быть возбудителем вульвовагинального кандидоза у пациенток вне иммуносупрессии. • Ассоциирована с развитием инфекционных заболеваний глаз (например, дакриоцистит и эндофтальмит) на фоне иммуносупрессии и вне ее. • Редко ассоциирована с инвазивными кандидозами у взрослых [26, 63, 64]. |
| <i>C. guilliermondii</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Чаще всего является возбудителем онихомикоза. • Возбудитель инвазивного кандидоза у пациентов с онкопатологиями (онкогематологическими заболеваниями, солидными опухолями и нейтропенией), пациентов с перенесенными ранее сердечно-сосудистыми или интраабдоминальными операциями. • Может быть причиной катетер-ассоциированной кандидемии. • Может быть возбудителем кандидозного остеомиелита [29, 51]. |
| <i>C. parapsilosis</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Редко ассоциирована с инвазивными кандидозами у взрослых (фактор риска — ранее проведенная терапия эхинокандинами), но является частой причиной кандидемии у новорожденных, находящихся в отделении интенсивной терапии, и детей младшего возраста. • Ассоциирована с развитием кандидемии у пациентов ОРИТ после нейрохирургических операций, пациентов с множественными травмами и детей младше 1 года. • Возбудитель катетер-ассоциированной кандидемии и кандидемии у пациентов, находящихся на парентеральном питании [22, 35, 52, 58]. |
| <i>C. famata</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ассоциирована с хроническим аденоидитом и эндофтальмитом. • Возбудитель кандидозного менингита. • Один из возбудителей катетер-ассоциированной фунгемии и инвазивного кандидоза у иммунокомпromетированных лиц. • Возбудитель диссеминированного кандидоза (респираторный дистресс-синдром, пневмония, сепсис или кандидурия) у недоношенных новорожденных [1, 9, 18, 55]. |
| <i>C. kefyr</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Редко является возбудителем вульвовагинального кандидоза. • Ассоциирована с хроническим тонзиллитом, хроническим фарингитом и другими микотическими поражениями ЛОР-органов. • Ассоциирована с развитием кандидемии у пациентов с неопластическими миелопролиферативными и лимфопролиферативными заболеваниями [3, 5, 11, 47]. |

Распространенность кандидозов, вызванных видами *non-albicans*, существенно различается в зависимости от географии. *C. glabrata* — наиболее частый возбудитель кандидозов в Азиатско-Тихоокеанском регионе и в европейских странах. Микозы, обусловленные *C. tropicalis*, в три раза чаще встречаются в Африке и на Ближнем Востоке, чем в Европе. *C. parapsilosis* наиболее распространена в Северной Америке и Латинской Америке [61].

При назначении терапии кандидоза важно учитывать, что виды *Candida spp.* имеют разную чувствительность к антимикотическим препаратам *in vitro* (табл. 3) [7], поэтому врачу важно иметь информацию о видовой принадлежности возбудителя грибковой инфекции.

Таблица 3. Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам [7]

| Возбудитель | Флуконазол | Вариконазол | Амфотерицин В | Эхинокандины |
|--------------------------|------------|-------------|---------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> | S | S | S | S |
| <i>C. glabrata</i> | I/R | I/R | I/R | S |
| <i>C. guilliermondii</i> | I/R | S | I/R | S |
| <i>C. kefyr</i> | S | S | S | S |
| <i>C. krusei</i> | S | I/R | I/R | S |
| <i>C. lusitaniae</i> | P | S | I/R | S |
| <i>C. parapsilosis</i> | S | S | S | S/R |
| <i>C. tropicalis</i> | S/R | S/R | S | S |

S — чувствительность, I — умеренная устойчивость, R — резистентность к препарату.

Лабораторная диагностика кандидозов в настоящий момент базируется на следующих методах:

- ❖ **световая микроскопия** нативных препаратов или микроскопия мазков, окрашенных по Граму (обнаружение дрожжевых почкующихся клеток, псевдомицелия).

ВАЖНО! Диагностическая ценность прямой микроскопии низка, что связано с низкой чувствительностью метода (для визуализации дрожжевых клеток или псевдомицелия гриба обсемененность биологического материала должна составлять не менее 10^4 КОЕ/мл). При низком титре возбудителя в биологическом материале получение корректного результата микроскопического исследования затруднительно или невозможно [2];

- ❖ **культуральное исследование** используют для видовой идентификации возбудителя (*C. albicans* или *non-albicans*) с целью определения тактики лечения.

ВАЖНО! Посев крови является «золотым стандартом» диагностики инвазивного кандидоза. Чувствительность культурального метода (гемокультуры) иногда не превышает 50–75 % из-за ограничения жизнеспособности *Candida spp.* и быстрой редукции дрожжевых грибов из кровотока в ткани и органы. Более низкие показатели чувствительности наблюдаются при гранулоцитопении и на фоне применения противогрибковых препаратов. При кандидемии, возникшей в результате транслокации *Candida spp.* через слизистую оболочку кишечника, дрожжевые грибы попадают в печень, которая является эффективным микробным фильтром, снижая тем самым вероятность получения корректного положительного результата гемокультуры [5, 21, 23];

- ❖ **серологические методы** включают обнаружение 1,3-β-D-глюкана клеточной стенки гриба, выявление циркулирующих антигенов *Candida spp.* (маннан) и антител к *Candida spp.* (антиманнан) в сыворотке крови. При кандидемии чувствительность теста на 1,3-β-D-глюкан составляет от 57 до 97 %, специфичность — от 56 до 93 %, отрицательная прогностическая ценность — более 85 %. Методологические проблемы и ложноположительные результаты определения 1,3-β-D-глюкана возможны на фоне гемодиализа, при применении глюкан-содержащего перевязочного материала, производных крови (альбумина, иммуноглобулина, плазмы, факторов свертывания), у пациентов с бактериемией. Тест не обладает специфичностью для *Candida*, положительные значения наблюдаются при инвазивных микозах, обусловленных другими грибами (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium*, *Pneumocystis jiroveci* и др.) [33, 44, 65]. Чувствительность и специфичность тестов для маннана — 58 и 93 %, соответственно, для антиманнана — 59 и 83 % [5, 32, 43];

- ❖ **молекулярно-биологические методы** направлены на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.* и видовой идентификации возбудителя.

Выбор биологического материала для исследования на наличие грибов *Candida* определяется локализацией инфекционного процесса.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 804н от 7 ноября 2017 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» грибы рода *Candida* определяются методом ПЦР в следующих видах биологического материала (табл. 4).

Таблица 4. Наименование медицинской услуги по определению в биологическом материале грибов рода *Candida* методом ПЦР

| Возбудитель | Код услуги | Наименование медицинской услуги |
|---------------------|----------------|---|
| <i>Candida spp.</i> | A26.20.048 | Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на грибы рода <i>Candida spp.</i> с уточнением вида |
| | A26.21.044 | Молекулярно-биологическое исследование секрета простаты на грибы рода <i>Candida spp.</i> с уточнением вида |
| | A26.21.044.001 | Определение ДНК грибов рода <i>Candida spp.</i> с уточнением вида в секрете предстательной железы методом ПЦР |
| | A26.21.055 | Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из уретры на грибы рода <i>Candida spp.</i> с уточнением вида |
| | A26.26.017 | Молекулярно-биологическое исследование отделяемого конъюнктивы на грибы рода <i>Candida spp.</i> с уточнением вида |
| | A26.26.017.001 | Определение ДНК грибов рода <i>Candida spp.</i> с уточнением вида в отделяемом конъюнктивы методом ПЦР |

ГРИБЫ РОДА *SACCHAROMYCES*

Род *Saccharomyces* — одноклеточные микроскопические дрожжевые грибы. Вегетативное тело сахаромикетов часто представляет собой отдельные почкующиеся клетки, то есть дрожжевую форму. В определенных условиях они могут образовывать псевдомицелий; есть виды, имеющие настоящий мицелий. Некоторые виды диморфны — в зависимости от условий, развиваются в мицелиальной или дрожжевой форме [10].

Сахаромикеты являются условно-патогенными микроорганизмами, в норме их выделяют на слизистой оболочке ротовой полости, влагалища, обнаруживают в кале и мокроте. Некоторые виды используют в качестве пробиотических препаратов: в отличие от большинства других пробиотических микроорганизмов сахаромикеты резистентны к кислой среде желудка — при введении *per os* в неизменном состоянии попадают в кишечник. Сахаромикеты обладают прямым антагонистическим действием в отношении многих видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Clostridium difficile*, *Gardia lamblia*, *Klebsiela spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella spp.*, *Entamoeba histolytica* и других [6, 12, 13].

Среди грибов, относящихся к роду *Saccharomyces*, инфекционную патологию вызывает вид *Saccharomyces cerevisiae*. Этот вид известен как пивные или пекарские дрожжи, применяется в пищевой промышленности, а также используется в составе некоторых пробиотических препаратов [10].

К группе риска заболевания, связанного с *Saccharomyces cerevisiae*, относят пациентов с низкой реактивностью иммунной системы; недоношенных детей; пациентов, принимающих пробиотические препараты; работников пищевой промышленности, которые непосредственно контактируют с пекарскими/пивными дрожжами. Кроме того, риск развития данной фунгемии связан с внутривенной катетеризацией, парентеральным питанием, гемодиализом, трансплантацией, приемом антибактериальных препаратов широкого спектра действия и иммунодепрессантов [40, 49].

S. cerevisiae ассоциирован с широким спектром заболеваний кожи и внутренних органов как у иммунокомпрометированных лиц, так и у пациентов с сохраненной реактивностью иммунной системы. На сегодняшний день установлена ассоциация *S. cerevisiae* с поверхностными и глубокими микозами, в том числе: вульвовагинитом, остеомиелитом, аллергическим бронхолегочным микозом (чаще всего наблюдается при муковисцидозе и бронхиальной астме), острым пиелонефритом и фунгемией на фоне онкопатологии, эндопротезирования и иных хирургических вмешательств [46, 53, 54, 56].

При этом у пациентов наблюдаются неспецифические симптомы инфицирования грибами рода *Saccharomyces*, которые могут быть приняты за проявления основного заболевания. Как правило, фунгемия сопровождается рецидивирующей лихорадкой, общим недомоганием и ночным гипергидрозом [17, 24].

Механизмы патогенеза *S. cerevisiae* (адгезия к поверхности клеток макроорганизма с помощью специфических белков-адгезинов, инвазия и последующее распространение грибов нейтрофилами — диссеминированная фунгемия) и резистентность к антимикотикам весьма близки к таковым у *C. albicans*. Установлено, что *S. cerevisiae* устойчив к флуконазолу, позаконазолу и интраконазолу, но, как правило, чувствителен к вориконазолу, каспофунгину и амфотерицину В [49].

Диагностика заболеваний, ассоциированных с *S. cerevisiae*, включает серологические методы, рекомендованные Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней: определение b-1-3-D-глюкана (BDG) в культуре крови и при культивировании на агаре. Содержание b-1-3-D-глюкана в культуральном супернатанте *S. cerevisiae* достигает 85 % по сравнению с аналогичными показателями при культивировании *Candida*, поэтому данный тест считается положительным в случае диссеминированной инфекции *Saccharomyces*, однако полностью диагностическая эффективность исследования не доказана [16]. В связи с этим перспективным представляется введение молекулярно-генетических методов идентификации возбудителей микозов, в том числе с дифференциацией видовой принадлежности.

ГРИБЫ РОДА *MALASSEZIA*

Микроскопические дрожжевые грибы рода *Malassezia* могут существовать как в дрожжевой, так и в мицеллярной форме. В культуре, как правило, доминирует дрожжевая форма, мицеллярная форма ассоциирована с инвазивной фазой роста гриба. *Malassezia* относят к труднокультивируемым микроорганизмам, требовательным к условиям культивирования, что значительно затрудняет их изучение и диагностику [4].

Дрожжи рода *Malassezia* являются липофильными представителями нормальной микрофлоры кожного покрова теплокровных животных и человека, которые при соответствующих условиях могут переходить в мицеллярную форму, вызывая поверхностную инфекцию кожи или инвазивные поражения [4]. Плотность колонизации этих микроорганизмов коррелирует с количеством выделяемого сального секрета, поэтому их много в области волосистой части головы (особенно около ушей), на лице, посередине груди и спины, а также в области гениталий [4, 8]. К благоприятным факторам, способствующим размножению грибов рода *Malassezia*, относят: возраст от 20 до 40 лет, повышенное потоотделение, иммуносупрессивные состояния, прием лекарственных препаратов (кортикостероидных, антибактериальных), повышенное содержание кортизола в крови, теплый влажный климат и т. д. [8].

Факторами риска развития инвазивной или диссеминированной инфекции являются: парентеральное питание, эндотрахеальная интубация, катетеризация (особенно у новорожденных, получающих липиды через центральный венозный катетер); длительное пребывание в ОРИТ; некротический энтероколит, перфорация кишечника, а также операции на брюшной полости [4, 62]. С точки зрения эпидемиологии и патогенеза микозов этиологическая роль грибов рода *Malassezia* доказана при пестром лишае, себорейном дерматите, атопическом дерматите, фолликулите, псориазе и других кожных заболеваниях. Известны случаи фунгемий и других системных микозов, вызванных *Malassezia spp.* [28].

Клинические признаки фунгемии и сепсиса, вызванных *Malassezia*, как правило, неспецифичны. В зависимости от тяжести инфекции, наиболее часто встречающимися симптомами у недоношенных детей были повышение температуры и дыхательная недостаточность. Другие менее частые симптомы включают брадикардию, гепатомегалию, спленомегалию, судороги и цианоз. Респираторный дистресс-синдром может привести к пневмонии или бронхопневмонии [16, 60].

Фунгемия у детей старшего возраста и взрослых проявляется в виде лихорадки, миалгии, сопровождается тошнотой и рвотой; могут развиваться респираторный дистресс-синдром с апноэ или без него, пневмония, лейкопения, тромбоцитоз, реже — лейкоцитоз [28].

В случае развития инвазивного микоза *Malassezia spp.* поражает легкие и сердце. Гистопатологические изменения включают микотические (септические) тромбы и вегетацию эндокарда. Известны также отдельные случаи ассоциированных с *Malassezia* тромбофлебита, синусита, отита, менингита, септического артрита, абсцессов мягких тканей [28, 60].

Одним из значимых факторов патогенности *Malassezia* является их липофильность, включая наличие различных липолитических ферментов и способность утилизировать широкий спектр липидов, липопротеинов и гликолипидов. Это способствует адгезии грибов как на гидрофобных, так и на гидрофильных поверхностях, приводит к обширной колонизации, последующему формированию биопленки [15, 19, 67] и играет значимую роль в развитии резистентности к антимикотикам. Установлено, что инфекция, обусловленная *Malassezia*, у 30 % пациентов нечувствительная к азолам, в первую очередь к флуконазолу. Наибольшей эффективностью в терапии данных микозов обладают: нитраконазол, кетоконазол и позаконазол [39, 59].

В связи со значительными трудностями использования культурального метода для диагностики микозов, ассоциированных с *Malassezia*, перспективными считаются молекулярно-генетические методы и метод масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) [16].

Компания «ДНК-Технология» разработала набор реагентов для выявления и типирования возбудителей грибковых инфекций родов *Candida*, *Malassezia*, *Saccharomyces* и *Debaryomyces* методом ПЦР в режиме реального времени «МикозоСкрин».

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- подозрение на кандидоз, кандидемию, кандидурию или кандидоносительство;
- мониторинг динамики колонизации дрожжевыми грибами нестерильных в норме локусов пациентов, ран, катетеров;
- инфекционный контроль, в том числе у пациентов из групп риска;
- исследование культур дрожжевых грибов с целью видовой идентификации.

Формат наборов: раскапан в стрипы — 24 стрипа по 8 пробирок на 0,2 мл.

Температура хранения: +2...+8 °С.

Срок годности: 12 месяцев.

Наборы реагентов для выделения ДНК производства ООО «НПО „ДНК-Технология“»:

- «ПРОБА-НК»;
- «ПРОБА-НК-ПЛЮС»;
- «ПРОБА-ГС»;
- «ПРОБА-ГС-ПЛЮС».

ВНИМАНИЕ! Выделение ДНК из смывов с венозных катетеров проводится только с помощью комплекта реагентов «ПРОБА-НК» или «ПРОБА-НК-ПЛЮС».

Материал для ПЦР-исследования:

- биологический материал человека:
 - соскобы эпителиальных клеток;
 - биоптаты;
 - кровь;
 - мокрота;
 - моча;
 - мазки/соскобы из дыхательных путей, ЖКТ, УГТ;
 - фекалии;
 - смывы с катетеров и эндотрахеальных трубок;
- культура возбудителей микозов.

Формат детекции: мультиплексный анализ — в одной пробирке одновременно определяются несколько ДНК-мишеней (табл. 5).

Таблица 5. Цветовая маркировка и каналы детекции продуктов амплификации

| Канал детекции | | | |
|---|-----|----------------|---|
| Fam | Hex | Rox | Cy5 |
| <i>Meyerozyma guilliermondii</i> (<i>C. guilliermondii</i>) | BK | | |
| <i>Candida albicans</i> | BK | | <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>C. krusei</i>) |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | BK | маркер 20T-ROX | <i>Candida auris</i> |
| <i>Candida tropicalis</i> | BK | | <i>Clavispora lusitanae</i> (<i>C. lusitanae</i>) |
| <i>Debaryomyces hansenii</i> (<i>C. famata</i>) | BK | | <i>Candida dubliniensis</i> |
| <i>Candida glabrata</i> | BK | | |
| <i>Candida parapsilosis</i> | BK | | |
| <i>Malassezia spp.</i> | BK | | <i>Malassezia furfur</i> |
| <i>Kluyveromyces marxianus</i> (<i>C. kefir</i>) | KBM | | |

Аналитическая чувствительность наборов реагентов (для всех выявляемых показателей в зависимости от используемого набора реагентов для выделения ДНК):

| Набор реагентов для выделения ДНК | Чувствительность, копий/мл |
|-----------------------------------|----------------------------|
| «ПРОБА-ГС» | $1,5 \times 10^3$ |
| «ПРОБА-ГС-ПЛЮС» | 5×10^3 |
| «ПРОБА-НК» | 1×10^3 |
| «ПРОБА-НК-ПЛЮС» | 5×10^3 |

Оборудование, необходимое для проведения анализа: приборы серии «ДТ» («ДТлайт», «ДТпрайм») производства ООО «НПО „ДНК-Технология“».



«ДТпрайм»

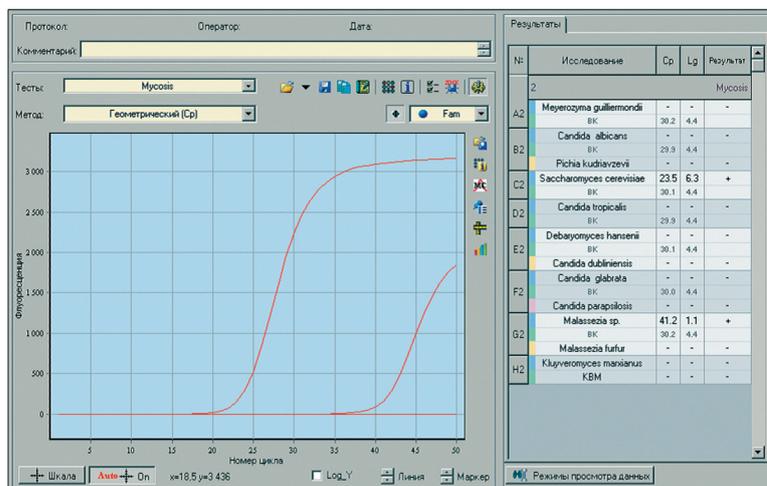


«ДТлайт»

Для проведения анализа с использованием стрипованных пробирок необходимо дополнительное оборудование: штатив и насадка на микроцентрифугу (вортекс) для стрипованного пластика.

Программное обеспечение: учет и интерпретация результатов реакции осуществляются автоматически для приборов серии «ДТ» производства ООО «НПО „ДНК-Технология“» (рис. 2).

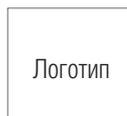
А



Б

Результат исследования методом полимеразной цепной реакции

Дата:
 Номер пробирки:
 Ф. И. О. пациента:
 Пол:
 Возраст:
 Врач:
 Примечание:



Информация о лаборатории

Идентификатор образца: 2

| № | Название исследования | Результат |
|----|----------------------------------|---------------------|
| 1 | <i>Meyerozyma guilliermondii</i> | Не выявлено |
| 2 | <i>Candida albicans</i> | Не выявлено |
| 3 | <i>Pichia kudriavzevii</i> | Не выявлено |
| 4 | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | ОБНАРУЖЕНО (6,3 Lg) |
| 5 | <i>Candida tropicalis</i> | Не выявлено |
| 6 | <i>Debaryomyces hansenii</i> | Не выявлено |
| 7 | <i>Candida dubliniensis</i> | Не выявлено |
| 8 | <i>Candida glabrata</i> | Не выявлено |
| 9 | <i>Candida parapsilosis</i> | Не выявлено |
| 10 | <i>Malassezia spp.</i> | ОБНАРУЖЕНО (1,1 Lg) |
| 11 | <i>Malassezia furfur</i> | Не выявлено |
| 12 | <i>Kluyveromyces marxianus</i> | Не выявлено |

Исследование выполнил:

Дата:
 Подпись:

Рис. 2. Результаты анализа в формате Rt (приборы серии «ДТ») с использованием набора реагентов «МикозоСкрин»:

А — анализ оптических измерений (канал Fam);

Б — отчет по результатам исследования.

Интерпретация результатов исследования:

- ❖ для контроля качества выделения ДНК используется показатель КВМ (контроль взятия материала). Значение КВМ меньше 3,0 Lg следует интерпретировать как недостаточное количество материала. В этом случае требуется взятие материала для исследования. Если исследуемый материал не содержит источник КВМ, его значение не учитывается;
- ❖ в пробирках 1–6 и 8 стрипа в образце исследуемого материала, содержащего ДНК анализируемых дрожжевых грибов, в таблице «Результаты» в строке с названием этого микроорганизма будут указаны его количество (десятичный логарифм концентрации) и результат качественного анализа (+). Интерпретация результата — «ОБНАРУЖЕНО»;
- ❖ в пробирке 6 стрипа значение Lg2 по каналу Fat не учитывается, и в таблице «Результаты» будет указан результат качественного анализа (–). Интерпретация результата — «Не выявлено»;
- ❖ в пробирке 8 стрипа значение Lg2 по каналу Hex не учитывается, и в таблице «Результаты» будет указан результат качественного анализа (–). Интерпретация результата — «Не выявлено»;
- ❖ в пробирках 1–6 и 8 стрипа в образце исследуемого материала, не содержащего ДНК анализируемых дрожжевых грибов, в таблице «Результаты» в строке с названием этого микроорганизма будет указан результат качественного анализа (–). Интерпретация результата — «Не выявлено»;
- ❖ в пробирке 7 стрипа результат амплификации учитывается и интерпретируется согласно данным, представленным в таблице 6.

Таблица 6. Принципы интерпретации результатов в 7-й пробирке стрипа

| Варианты | ДНК дрожжевых грибов | Значение Lg | Результат амплификации | Результат амплификации учитывается / не учитывается | Интерпретация результатов исследования |
|----------|--------------------------|-------------|------------------------|---|--|
| 1 | <i>Malassezia spp.</i> | ≤ 2 | + | не учитывается | не выявлено |
| | <i>Malassezia furfur</i> | – | – | | не выявлено |
| 2 | <i>Malassezia spp.</i> | > 2 | + | учитывается | ОБНАРУЖЕНО |
| | <i>Malassezia furfur</i> | – | – | | не выявлено |
| 3 | <i>Malassezia spp.</i> | > 0 | + | учитывается | ОБНАРУЖЕНО |
| | <i>Malassezia furfur</i> | > 0 | – | | ОБНАРУЖЕНО |

Конкурентные преимущества набора реагентов «МикозоСкрин» для клиники:

- ❖ комплексная диагностика расширенного перечня возбудителей микозов;
- ❖ состав набора не имеет аналогов в России и за рубежом;
- ❖ исследование широкого спектра биологического материала для решения различных клинических задач в неонатологии, педиатрии, гинекологии, иммунологии и др., инфекционный контроль;
- ❖ точность результата исследования: использование молекулярно-генетической технологии позволяет идентифицировать трудно культивируемые дрожжевые грибы;
- ❖ корректность диагностики: за счет высокой аналитической чувствительности выполнение исследования возможно у пациентов различных клинических групп.

Технологические преимущества:

- ❖ мультиплексный формат;
- ❖ модификация технологии ПЦР с горячим стартом (наборы реагентов, раскапанные под парафин) обеспечивает строго специфический отжиг праймеров и высокую воспроизводимость результатов исследования;
- ❖ наличие маркера определения положения стрипованных пробирок: после прохождения амплификации программа сравнивает заданное оператором расположение пробирок с реальным положением маркера — исключение ошибок оператора и риска получения некорректных результатов анализа;
- ❖ включение в состав набора контроля взятия материала (КВМ):
 - исключение ошибок преаналитического этапа;
 - нормализация количества ДНК вируса на количество геномной ДНК в каждом образце; отсутствие необходимости в дополнительных стандартах или калибраторах;
- ❖ наличие внутреннего контроля (ВК) — индикатор качества реакции в каждой отдельной пробирке (кроме пробирки № 8):
 - количественный анализ с автоматическим расчетом значимых концентраций возбудителя;
 - интеллектуальное программное обеспечение — автоматическое формирование бланка результатов исследования с расчетом концентрации выявленных микроорганизмов.

СПРАВКА О КОМПАНИИ

Группа компаний «ДНК-Технология» является единственным российским производителем полного технологического цикла — от научных разработок (*более 25 патентов*) до оснащения и сопровождения медицинских лабораторий оборудованием и наборами реагентов для проведения исследований методом ПЦР в реальном времени. Продукция компании зарегистрирована в качестве медицинских изделий в России и за рубежом, имеет регистрационные удостоверения и сертификаты CE IVD, регулярно проходит внешнюю оценку качества и поставляется в 46 стран мира.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов А. Г. и др. Лечение грибковой инфекции у глубоко недоношенных детей // Рос. Вестн. Перинатол. Педиат. — 2012. — № 5. — С. 13–17.
2. Антонов А. Г. и др. Инвазивный кандидоз у новорожденных (клинические рекомендации) // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 4. — С. 120–132.
3. Баймуратова М. А. и др. Доминирующая роль candida-инфекций при различных воспалительных инфекционных процессах организма человека // Вестник АГИУВ. — 2012. — № 4. — С. 30–32.
4. Бачурская Н. С. и др. Современные проблемы биологии грибов рода *Malassezia* // Вестник ОГУ. — 2007. — № 12. — С. 8–17.
5. Блохина Е. В. Кандидемии при гемобластозах: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.21/ Блохина Елена Валерьевна; [Место защиты: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Минздрава России]. — Москва, 2015. — 130 с.
6. Горелов А. В. и др. Роль пробиотиков в профилактике диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков // *Consilium Medicum*. Педиатрия. (Прил.). — 2011. — № 4. — С. 27–30.
7. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: российские рекомендации / Отв. ред. Н. Н. Климов. — 2-е изд. доп. и перераб. — М.: Фармтек, 2015. — 96 с.
8. Котрехова Л. и др. Клинико-лабораторные предикторы и терапия микозов кожи, обусловленных *Malassezia* spp. // Клиническая дерматология и венерология. — 2011. — № 4. — С. 79–83.
9. Мачулин А. И. Диагностика и лечение хронического аденоидита грибковой этиологии у детей: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.03 / Мачулин Алексей Иванович; [Место защиты: ГУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии»]. — Москва, 2013. — 108 с.: ил.
10. Меледина Т. В., Давыденко С. Г. Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*. Морфология, химический состав, метаболизм: учеб. пособие. — СПб.: Университет ИТМО, 2015. — 88 с.
11. Попова А. Л. и др. Современные аспекты лечения и профилактики вульвовагинального кандидоза (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. — 2013. — № 4. — С. 31–36.
12. Урсова Н. И. Терапевтический потенциал современных пробиотиков // Педиатрическая фармакология. — 2013. — Т. 10. — № 2. — С. 46–56.
13. Ушкалова Е. А. Роль пробиотиков в профилактике и лечении диареи различного генеза: фокус на «Линекс» // Терапевтический архив. — 2014. — № 3. — С. 100–105.
14. Abbas J. et al. *Candida krusei* Fungemia An Escalating Serious Infection in Immunocompromised Patients // *Arch Intern Med*. — 2000. — Vol. 160. — Issue 17. — P. 2659–2664.
15. Angiolella L. et al. Biofilm, adherence, and hydrophobicity as virulence factors in *Malassezia furfur* // *Med Mycol*. — 2018. — Vol. 56. — Issue 1. — P. 110–116.
16. Arendrup M. C. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2013. — Vol. 20. — Suppl. 3. — P. 76–98.
17. Atic S. Catheter-related *Saccharomyces cerevisiae* Fungemia Following *Saccharomyces boulardii* Probiotic Treatment: In a child in intensive care unit and review of the literature // *Med Mycol Case Rep*. — 2017. — Vol. 15. — P. 33–35.
18. Beyda N. D. et al. Treatment of *Candida famata* bloodstream infections: case series and review of the literature // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2013. — Vol. 68. — Issue 2. — P. 438–443.
19. Brand A. Hyphal Growth in Human Fungal Pathogens and Its Role in Virulence // *International Journal of Microbiology*. — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 517529.
20. Buchacz K. et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000–2010. // *J Infect Dis*. — 2016. — V. 214 — P. 862–872.
21. Cuenca-Estrella M. et al. ESCMID guidelines for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures // *Clinical Microbiol Infect*. — 2012. — Vol. 18. — Suppl. 7. — P. 9–18.
22. Deorukhkar S. C. Non-albicans *Candida* Infection: An Emerging Threat // *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. — 2014. — Vol. 2014. — Article ID 615958.

23. De Pauw B. et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. // *Clin Infect Dis.* — 2008. — Vol. 46. — Issue 12. — P. 1813–1821.
24. Enache-Angoulvant A., Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* Infection: A Comprehensive Review // *Clinical Infectious Diseases.* — Vol. 41. — Issue 11. — P. 1559–1568.
25. Epstein J. B., Polsky B. Oropharyngeal candidiasis: a review of its clinical spectrum and current therapies // *Clin Ther* — 1998. — Vol. 20. — P.40–57.
26. Espinosa-Heidmann D. G. *Candida dubliniensis* endophthalmitis: first case in North America // *International Ophthalmology.* — 2012. — Vol. 32. — Issue 1. — P. 41–45.
27. Forastiero A. et al. Rapid Development of *Candida krusei* Echinocandin Resistance during Caspofungin Therapy // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2015. — Vol. 59. — No 11. — P. 6975–6982.
28. Gaitanis G. et al. The *Malassezia* Genus in Skin and Systemic Diseases // *Clinical Microbiology Reviews.* — 2012. — Vol. 25. — No 1. — P. 106–141.
29. Gamaletsou M. N. et al. *Candida* Osteomyelitis: Analysis of 207 Pediatric and Adult Cases (1970–2011 // *Clinical Infectious Diseases.* — 2012. — Vol. 55. — Issue 10. — P. 1338–1351.
30. Gonçalves B. et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors // *Crit Rev Microbiol.* — 2016. — Vol. 42 — P. 905–927.
31. Gong J. et al. Genetic Differentiation, Diversity, and Drug Susceptibility of *Candida krusei* // *Front. Microbiol.* — 2018. — Vol. 9. — Article 2717.
32. Groll A. H. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation // *Lancet Oncol.* — 2014. — Vol. 15. — Issue 8. — P. 327–340.
33. Karageorgopoulos D. E. et al. 3-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis // *Clin Infect Dis.* — 2011. — Vol. 52. — Issue 6. — P. 750–770.
34. Kashem S. W. and Kaplan D. H. Skin Immunity to *Candida albicans* // *Trends Immunol.* — 2016. — Vol. 37. — Issue 7. — P. 440–450.
35. Klingspor L. et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006–2008) // *Clin Microbiol Infect.* — 2015. — Vol. 21. — Issue 1. — P. 1–87.
36. Kothavade R. J. et al. *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole // *J Med Microbiol.* — 2010. — Vol. 59 (Pt 8). — P. 873–880.
37. Kullberg B. J. et al. Invasive candidiasis // *N Engl J Med* — 2015. — Vol. 373. — P. 1445–1456.
38. Lalla R. V. et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy // *Support Care Cancer.* — 2010. — Vol. 18. — P. 985–992.
39. Leong C. et al. Antifungal Susceptibility Testing of *Malassezia* spp. with an Optimized Colorimetric Broth Microdilution Method // *J Clin Microbiol.* — 2017. — Vol. 55. — Issue 6. — P. 1883–1893.
40. Llopis S. et al. Pathogenic Potential of *Saccharomyces* Strains Isolated from Dietary Supplements // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9. — Issue 5. — e98094.
41. Lynch D. P. Oral candidiasis. History, classification, and clinical presentation // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* — 1994. — Vol. 78. — P. 189–193.
42. Magill S. S. et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. hospitals // *N Engl J Med.* — 2018. — Vol. 379. — P. 1732–1744.
43. Mikulska M. et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia // *Crit Care.* — 2010. — Vol. 14. — Issue 6. — R222.
44. Ostrosky-Zeicher L. et al. Multicenter clinical evaluation of the 3-beta-Dglucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans // *Clin Infect Dis.* — 2005. — Vol. 41. — Issue 5. — P. 654–659.
45. Pankhurst C. L. Candidiasis (oropharyngeal) // *BMJ Clin Evid.* — 2013. — P. 2013:1304.

46. Papaemmanouil V. et al. Prevalence and susceptibility of *Saccharomyces cerevisiae* causing vaginitis in Greek women // *Anaerobe*. — 2011. — Vol. 17. — Issue 6. — P. 298–299.
47. Papon N. et al. Emerging and Emerged Pathogenic *Candida* Species: Beyond the *Candida albicans* Paradigm // *PLoS Pathog*. — 2013. — Vol. 9. — No 9. — e1003550.
48. Pappas P. G. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis*. — 2016. — Vol. 62:e. — P. 1–50.
49. Pérez-Torrado R. and Querol A. Opportunistic Strains of *Saccharomyces cerevisiae*: A Potential Risk Soldin Food Products // *Front. Microbiol*. — 2015. — Vol. 6. — Article 1522.
50. Perloth J. et al. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment // *Med Mycol*. — 2007. — Vol. 45. — P. 321–346.
51. Pfaller M. A. et al. *Candida guilliermondii*, an opportunistic fungal pathogen with decreased susceptibility to fluconazole: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program // *J Clin Microbiol*. — 2006. — Vol. 44. — Issue 10. — P. 3551–3556.
52. Pfaller M. A. et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-*albicans* species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004–2008 // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9. — Issue 7. — e101510.
53. Piseth S. et al. *Saccharomyces cerevisiae* osteomyelitis in an immunocompetent baker // *IDCases*. — 2016. — Vol. 5. — P. 1–3.
54. Popiel K. Y. Invasive *Saccharomyces cerevisiae* in a liver transplant patient: case report and review of infection in transplant recipients // *Transpl Infect Dis*. — 2015. — Vol. 17. — Issue 3. — P. 435–441.
55. Prinsloo B. et al. *Candida famata* central nervous system infection // *S Afr Med J*. — 2003. — Vol. 93. — Issue 8. — P. 601–602.
56. Rana S. Spectrum of Misdiagnosis of Allergic Bronchopulmonary Mycosis: Case Reports // *J Assoc Chest Physicians*. — 2018. — Vol. 6. — P. 21–25.
57. Sobel J. D. Vulvovaginal candidosis // *Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — P. 1961–1971.
58. Spampinato C. and Leonardi D. *Candida* Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agents // *BioMed Research International*. — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 204237.
59. Theelen B. et al. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment // *Med Mycol*. — 2018. — Vol. 56. — Suppl. 1. — P. 10–25.
60. Tragiannidis A. et al. Minireview: *Malassezia* infections in immunocompromised patients // *Mycoses*. — 2010. — Vol. 53. — Issue. 3. — P. 187–195.
61. Turner S. A. and Butler G. The *Candida* Pathogenic Species Complex // *Cold Spring Harb Perspect Med*. — 2014. — Vol. 4. — No 9. — Article 019778.
62. Velegraki A. et al. *Malassezia* Infections in Humans and Animals: Pathophysiology, Detection, and Treatment // *PLoS Pathog*. — 2015. — Vol. 11. — Issue 1. — e1004523.
63. Wahab A. A. et al. High prevalence of *Candida dubliniensis* in lower respiratory tract secretions from cystic fibrosis patients may be related to increased adherence properties / *International Journal of Infectious Diseases*. — 2014. — Vol. 24. — P. 14–19.
64. Wahab A. A. et al. Persistence of *Candida dubliniensis* and lung function in patients with cystic fibrosis // *BMC Res Notes*. — 2017. — Vol. 10. — Issue. 1. — P. 326–331.
65. Wheat L. J. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis // *Clin Chest Med*. — 2009. — Vol. 30. — Issue 2. — P. 367–377.
66. Wisplinghoff H. et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance studyexternal icon // *Clin Infect Dis*. — 2004. — Vol. 39 (3). — P. 309–317.
67. Zareei M. et al. Evaluation of the Ability of *Malassezia* Species in Biofilm Formation // *Arch Clin Infect Dis*. — 2018. — Vol. 3. — Issue 4. — e62223.





116-1 2019.06.19

Контакты офиса:

ООО «ДНК-Технология». Адрес: г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125ж, корп. 6, эт. 5, комн. 14.
Тел./факс: +7 495 640-17-71; www.dna-technology.ru; mail@dna-technology.ru.

Служба клиентской поддержки:

8 800 200-75-15 (звонок по России бесплатный), hotline@dna-technology.ru.

